N° 67

RECHERCHES

CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LA

MALADIE D'ADDISON

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Mai 1899

PAR

Pierre BEUF

Né à La Ciotat, le 14 janvier 1872

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

(Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson)

1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. VIALLETON . . . . . DOYEN
HAMELIN (✻) . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Hygiène.	MM. BERTIN-SANS.
Clinique médicale	GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELTT.
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	N...
Id.	Bosc (Ch. du c.)

Doyen honoraire : M. MAIRET (✻).
Professeurs honoraires: MM. JAUMES, DUBRUEIL (✻), PAULET (O. ✻)

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. VALLOIS, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	DE ROUVILLE, agr.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. DE ROUVILLE	MM. GALAVIELLE
RAUZIER	PUECH	RAYMOND
LAPEYRE	VALLOIS	VIRES
MOITESSIER	MOURET	IMBERT
BOSC	DELEZENNE	BERTIN-SANS

MM. H. GOT, *secrétaire.*
F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. HÉDON, *président.*	MM. BOSC, *agrégé.*
BAUMEL, *professeur.*	BROUSSE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

P. BEUF.

A M. LE PROFESSEUR BOINET

AGRÉGÉ DES FACULTÉS, MÉDECIN DES HOPITAUX
PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR HÉDON

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

P. BEUF.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions entreprendre l'exposé de cette thèse inaugurale sans nous acquitter, auparavant, envers M. le professeur Boinet, de la dette de reconnaissance que nous ont faite à son égard et l'accueil plein de bienveillante sympathie dont il a voulu nous honorer et les précieux conseils qu'il ne cessa de nous prodiguer.

C'est à lui que nous devons l'idée première de ce travail, et, c'est, en quelque sorte, sous ses yeux que nous l'avons accompli : qu'il en reçoive donc toute notre gratitude.

Nous unissons en une même pensée de profonde reconnaissance tous nos professeurs des hôpitaux de Marseille, tous les collaborateurs de notre instruction médicale, ainsi que tous ceux qui, à des titres divers, ont contribué à l'éducation de notre jeunesse.

Que M. le professeur Hédon, veuille également agréer nos respectueux et bien vifs remercîments pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LA

MALADIE D'ADDISON

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Nous n'avons pas la prétention de faire, en ce modeste travail, une étude complète et approfondie de la maladie d'Addison ; nous nous bornerons à rapporter le résultat de quelques recherches cliniques et expérimentales, faites dans le service et le laboratoire de M. le professeur Boinet.

Nous diviserons ce travail en *trois parties* bien distinctes : 1° une *partie clinique* dans laquelle, après avoir relaté cinq observations de maladie d'Addison, dues à l'obligeance de M. le professeur Boinet, nous étudierons une *forme fruste* de la maladie caractérisée par des plaques pigmentaires sur les muqueuses buccale et gingivale, par l'absence de mélanodermie et nous publierons un cas d'amélioration considérable, obtenu par M. Boinet, au moyen d'injections de suc capsulaire ; 2° dans la *seconde partie* ou *partie anatomo-pathologique*, nous passerons en revue les lésions des capsules que l'on rencontre dans cette affection ; 3° enfin, nous terminerons par une *troisième partie, expérimentale,* où nous considérerons

séparément les théories émises pour expliquer la pathogénie de la maladie d'Addison. A ce propos, nous citerons les expériences sur la décapsulisation et l'acapsulisation des rats qu'à faites M. Boinet et que nous avons eu l'occasion de faire nous-même dans son laboratoire.

HISTORIQUE

Période clinique.— Quand Addison eut publié son mémoire : *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenals capsules*, un courant favorable aux nouvelles idées sur le rôle pathogénique des lésions capsulaires s'établit parmi les médecins de l'époque. En effet, l'année suivante, Hutchinson rapportait 25 cas de peau bronzée avec altération des capsules surrénales ; peu après Gull, Farre, Peacock en augmentaient le nombre par la publication de leurs observations. Averbreck, en 1869, réunissait 126 cas dans une statistique fort intéressante, et en 1875, Greenhav portait à 330 le nombre des cas qu'il avait recueillis. Plusieurs observations de maladie bronzée furent rapportées en France par Trousseau, Féréol et Besnier, qui tracèrent en même temps un tableau clinique des plus complets de cette affection.

Enfin, les thèses d'Epelbaum, 1895, et de Dupaigne, 1896, montrent l'importance de l'opothérapie dans le traitement de cette affection.

Période expérimentale. — Parallèlement à cette période clinique dont nous venons d'exquisser rapidement l'histoire, peut se placer une période expérimentale. Elle commence en 1859 avec Brown-Séquard qui, dans le but de contrôler la découverte clinique d'Addison, multiplie les expériences de décapsulisation sur des chiens, des lapins et des cobayes.

Les conclusions qu'il en tire sont que tout animal ne peut survivre à l'ablation des capsules surrénales et qu'il meurt avec tous les symptômes de la maladie bronzée. Mais, l'année suivante, Gratiolet Philippeaux et Harley opposent leur théorie à celle de Brown-Séquard et nient aux capsules surrénales le rôle important que leur avait attribué le célèbre physiologiste. Abelous et Langlois, en 1891, font ressortir toute l'importance fonctionnelle de ces organes. Enfin, M. le professeur Boinet vient, en 1895, publier d'intéressantes expériences d'ablation des deux capsules surrénales chez le rat d'égout. Cet animal a été choisi à cause de sa grande résistance et de la disposition toute spéciale des capsules surrénales, que nous indiquerons dans le chapitre consacré à la pathogénie.

STRUCTURE DE LA CAPSULE SURRÉNALE

Avant d'aborder l'étude de la maladie d'Addison, il nous paraît utile de donner un aperçu de la structure de ces organes. Nous nous sommes inspiré, pour la rédaction de ce chapitre, des intéressantes leçons faites à la Faculté de médecine de Montpellier par M. le professeur *Vialleton*.

Les capsules surrénales sont situées, chez l'homme, sur l'extrémité supérieure du rein. C'est en considération de la place qu'elles occupent dans le corps, que leur a été donné le nom qu'elles portent. Ces capsules sont des organes de forme irrégulièrement conique. Elles ne font presque jamais défaut et leur absence est une des plus rares anomalies. A cause de leurs connexions avec les reins, on en a fait des éléments accessoires du système uropoïétique.

D'autres leur ont supposé une affinité avec les organes de la génération.

L'abondance de leurs vaisseaux avait fait aussi supposer que les capsules remplissaient dans l'hématose un rôle assez analogue à celui qui est dévolu à la rate ou même au thymus. Bergmann fils et bien d'autres après lui ont admis que les capsules n'étaient rien moins que des ganglions nerveux.

Les progrès de l'histologie ont fait délaisser toutes ces hypothèses, en montrant que la capsule surrénale était une glande vasculaire sanguine. Son rôle probable est de détruire, par le

moyen d'une sécrétion interne, un poison curarisant introduit dans le sang par le jeu des organes

En rapport intime avec les principaux troncs de l'abdomen, l'aorte et la veine cave inférieure, elles en reçoivent différentes branches qui proviennent de la sous-diaphragmatique inférieure, de l'aorte et de l'artère rénale.

A ces troncs artériels font suite des capillaires nombreux qui donnent, à leur tour, en dernière analyse, une veine volumineuse toujours béante, qu'on appelle la veine centrale. Ce vaisseau va se jeter à gauche dans la veine rénale, à droite, dans la veine cave inférieure.

Quand on pratique des coupes à travers la capsule surrénale, elle paraît formée de deux substances de colorations différentes.

A l'extérieur, la substance corticale d'une couleur jaunâtre; au centre, la substance médullaire, plus ou moins rouge, suivant l'état de congestion de l'organe. Le tout est enveloppé d'une mince capsule fibreuse. Cette membrane conjonctive envoie des prolongements dans l'intérieur de la glande, la lobulisant pour ainsi dire, et allant se réunir au tissu conjonctif qui entoure la veine centrale. D'autres travées, de second ordre, ne se prolongent pas aussi loin.

La substance corticale peut se diviser en trois zones qui sont, de la périphérie au centre : une *zone glomérulée* formée par des amas cellulaires arrondis ou ovales sur les coupes et nettement individualisés par les travées conjonctives, nées de la capsule qui les entoure ; une *zone fasciculée* dans laquelle les cellules prennent une disposition rayonnée, en colonnes, entre lesquelles les éléments glandulaires sont disposés, sous la forme de cordons étroitement unis sur leurs bords, à des vaisseaux sanguins ; enfin, une *zone réticulée* où les faisceaux de la zone précédente, s'anastomosant entr'eux, forment une série d'alvéoles communiquant ensemble et tapissés, comme

l'espace intercolonnaire, par des cellules endothéliales vasculaires. La substance médullaire ne se distingue pas toujours facilement de la zone réticulée. La disposition des cellules est encore celle d'un réseau, mais ici, les lumières vasculaires l'emportent en surface sur les travées de cellules épithéliales. En outre des cellules épithéliales et des vaisseaux dont nous avons parlé, on rencontre dans ces glandes un élément nouveau : c'est l'élément *nerveux*.

Beaucoup ont voulu voir dans les capsules surrénales un organe essentiellement nerveux, un ganglion sous la dépendance du sympathique. On a fait, de nos jours, justice de cette exagération. Il existe, dans la substance médullaire, des éléments nerveux consistant en cellules nerveuses isolées ou réunies par petits groupes de trois ou quatre, placés dans la continuité d'un cordon épithélial et toujours situés au voisinage de la veine centrale ou de ses principaux affluents. Ces cellules sont de grande taille et entourées d'une capsule endothéliale.

Les éléments vasculaires de la substance médullaire consistent en capillaires de grande taille, prolongements de ceux de la substance corticale et en contact intime, comme eux, avec les cordons glandulaires.

Nerfs. — Les nerfs, relativement nombreux, que reçoit la glande surrénale, se distribuent d'une façon différente dans la substance corticale et dans la substance médullaire.

Après avoir perforé la capsule fibreuse, les nerfs se ramifient dans son épaisseur et envoient des rameaux dans la profondeur de la glande. Sur leur parcours, ils donnent de nombreuses divisions qui entourent, comme d'un réseau, les glomérules ; ils longent ensuite les cordons de la zone fasciculée et se terminent, pour la plupart, par des extrémités libres munies d'un léger renflement.

Beaucoup d'entre elles, appartenant au système vaso-moteur, vont s'appliquer sur les vaisseaux.

L'innervation de la substance médullaire est plus complexe. Les fibres nerveuses, réunies en faisceaux, la traversent dans toute son étendue, en formant des *plexus* à mailles de dimensions variables.

Certaines de ces fibres s'échappent de ces plexus, se ramifient et forment des terminaisons simples au niveau des parois vasculaires.

De ces données histologiques, il ressort que la capsule surrénale agit surtout comme une glande vasculaire à sécrétion interne et que la présence des petits ganglions nerveux de la périphérie appartenant au grand sympathique n'aurait qu'une importance effacée.

SYMPTOMES

Au début, l'affection est si peu caractérisée, les symptômes sont si peu nets, que le diagnostic est impossible. Le malade se plaint d'une lassitude générale qui l'empêche de se livrer aux occupations les moins fatigantes.

Bientôt, l'asthénie s'accroît de plus en plus, et le malade se laisse aller et se trouve plongé dans un état complet de dépression, d'anéantissement. Il éprouve de la fatigue à parler et à manger, il se couche pour n'avoir pas de mouvements à faire, et son système musculaire devient incapable d'un effort, même léger, tant soit peu soutenu. Ce rapide épuisement musculaire a été enregistré dans les plus minutieux détails, au moyen de l'ergographe de Mosso, par Abelous, Langlois et Charrin. Ces symptômes justifient cet aphorisme de Ball : « L'asthénie est le caractère essentiel de la maladie bronzée d'Addison ».

La maladie d'Addison peut être aussi fort douloureuse. On remarque alors des douleurs lombaires sourdes et continues, des douleurs épigastriques avec ou sans vomissements, qui simulent celles que l'on rencontre dans le tabes. C'est ordinairement après le début de l'asthénie qu'elles apparaissent. Mais, quelquefois, elles sont le premier symptôme de la maladie.

Les douleurs épigastriques coïncident souvent avec des troubles gastro-intestinaux : l'anorexie, les vomissements, la diarrhée. Le malade éprouve un dégoût marqué pour les ali-

ments et en particulier pour la viande. Cet état du système digestif amène infailliblement un amaigrissement considérable d'une façon plus ou moins rapide.

Mais le grand symptôme de la maladie d'Addison, celui qui attire le plus l'attention et frappe immédiatement la vue, c'est la mélanodermie. Il est bien rare que l'affection débute par ce symptôme. D'ordinaire, ce n'est qu'à un stade avancé de la maladie qu'on voit d'abord les téguments des parties du corps exposées à l'air prendre une teinte bronzée devenant progressivement de plus en plus foncée jusqu'à donner au malade l'aspect d'un mulâtre. La peau peut quelquefois prendre un aspect tacheté, par accumulation de pigment en certains points, et par décoloration produite par des taches de vitiligo, dans d'autres ; mais, avec le temps, on voit généralement la teinte s'égaliser. Cette pigmentation se rencontre aussi sur les muqueuses sous forme de taches. Ce sont surtout les gencives, les lèvres, la langue, le palais, la face interne des joues, qui en sont le siège. Le point où ces taches présentent le plus de netteté se trouve en arrière des commissures labiales des lèvres. Les poils eux-mêmes, paraît-il, pourraient être aussi le siège de dépôts pigmentaires.

La mélanodermie a longtemps été considérée comme le symptôme essentiel de la maladie d'Addison, ce qui a fait donner à cette dernière le nom de maladie bronzée *(bronzed disease)*. Il peut arriver cependant que ce symptôme fasse défaut. Nous en citons plus loin quelques observations. Le diagnostic est dès lors rendu plus épineux. Dans ces cas-là, l'éveil peut être donné par l'asthénie progressive, laquelle ne manque jamais.

Chez certains addisoniens, M. Boinet a noté une odeur fade de morue avariée.

Le pouls est souvent accéléré, mais faible.

A l'auscultation du cœur, on constate l'existence d'un souffle anémique.

Observation Première

Maladie d'Addison, forme fruste avec sclérose des capsules surrénales.

(Observation due à l'obligeance de M. le professeur Boinet.)

Hubert F..., menuisier, âgé de 25 ans, né à Elbeuf, est entré, le 19 juillet 1898, à l'Hôtel-Dieu, salle Ducros, n° 18. Ce jeune homme raconte qu'il est malade depuis plus de trois mois. Il tousse et crache du sang assez souvent ; c'est même pour ce motif qu'il entre à l'hôpital, où il a déjà fait un séjour, du 3 mai au 13 juillet, dans le même service.

Les antécédents héréditaires ne peuvent être connus. On ne trouve rien de particulier dans son enfance. Il s'est adonné à la boisson et a eu un chancre et un bubon il y a 5 ans. Depuis 3 mois, il a maigri beaucoup. Il crache énormément, vomit souvent et a une diarrhée abondante qui lui fait rendre de la graisse et du sang. Chaque soir il a des accès de suffocation et de la fièvre. Il est atteint de tuberculose pulmonaire à marche subaiguë.

Le 2 août, le malade se plaint de douleurs dans le ventre, qui est ballonné.

Pendant une quinte de toux sanguinolente, après son repas du matin, il a un vomissement très abondant.

Le 8 août, on remarque dans la bouche, sur la muqueuse des lèvres, en avant du maxillaire inférieur, un placard noirâtre et marbré ; en arrière de la commissure droite, sur la muqueuse des joues, se trouvent de petites plaques foncées. Le palais est pâle et décoloré. Le 5 septembre, l'amaigrissement s'est accentué. Les plaques de la bouche persistent. Le malade ne mange

presque plus. Depuis 15 jours, il a perdu complètement la voix. Le ventre est toujours ballonné et douloureux. Il meurt, le 2 octobre, dans un état d'asthénie complète.

Autopsie. — Le poumon droit est farci de tubercules miliaires, dont une série est en voie de caséification. Dans le lobe supérieur, il existe une plus grande quantité de tubercules, non ramollis dans la partie moyenne. La partie inférieure est aussi criblée des mêmes tubercules miliaires.

Congestion, splénisation des poumons. Le poumon gauche est aplati, adhérent à la paroi costale, ne peut être enlevé. Il est recouvert d'une plèvre fort épaisse. On trouve, surtout au sommet, des cavernules ne dépassant pas le volume d'un gros pois. Plus bas, des amas de tubercules miliaires et de noyaux caséeux. Cette infiltration se prolonge jusqu'à la base. Pas de tubercules, ni sur les plèvres ni sur le péricarde — le cœur est petit, normal, — ni sur le péritoine, dans la cavité duquel on trouve 4 litres de liquide citrin avec des fausses membranes adhérentes au niveau du foie, qui présente un kyste hydatique non diagnostiqué pendant la vie.

Le kyste hydatique du foie est gros comme une tête d'enfant, enkysté dans la région moyenne du foie, apparent à la face de l'organe sous forme d'une large plaque arrondie, bombée, d'une coloration ambrée, sur la périphérie de laquelle le tissu du foie vient se perdre en dégradant sa coloration. A la face inférieure, le tissu du foie raréfié laisse apercevoir la paroi du kyste.

La palpation laisse la sensation d'une balle de caoutchouc aux parois épaisses. — Le cæcum est criblé d'ulcérations. Sur le gros intestin, on note la présence d'anciennes ulcérations cicatrisées, dirigées transversalement, probablement d'origine dysentérique. — Infiltration pigmentaire de la dernière partie de l'intestin grêle. — L'appendice, creux, d'environ 5 centimètres de long, présente à sa partie moyenne une ulcération.

Capsules surrénales volumineuses.

Ganglions mésentériques infiltrés de pigment.

Examen Histologique.—*(Ces préparations ont été faites par M. Blanc, préparateur du laboratoire de M. Boinet).— Ce compte rendu a été recueilli sur le cahier d'observations du laboratoire.*

I. — *Muqueuse buccale portant des plaques pigmentaires.*

α. — Infiltration de pigment noir dans les interstices des muscles des joues ; très petite quantité dans le corps muqueux.

β. — Poussière noire, très discrète, à la périphérie de quelques papilles.

γ. — Dans le tissu cellulaire séparant des muscles profonds, amas de poussière noire, mélangée à de gros grains, entourant des particules marron clair de pigment. A côté, semis de très petits points noirs.

D'autres points noirs au-dessous des muscles. La muqueuse elle-même ne présente que des traces de poussière pigmentaire.

II. — *Autre plaque pigmentaire de la bouche.*

α. — Pigment noir en amas dans le tissu cellulaire intermusculaire.

Trois grains ocre dans les papilles ; l'un d'eux est très curieux ; il présente, à son centre, un amas de grains noirs, ce ce qui prouve les analogies qui existent entre les pigments ocre et noir.

β. — Amas de pigment ocre et noir dans un point du tissu cellulaire sous-muqueux.

γ. — Deux amas de pigment noir et ocre dans le tissu cellulaire sous-muqueux.

δ. — Traînée dans le tissu sous-muqueux de pigment noir avec un grain topaze ; en somme, très peu de pigment noir ; c'est une maladie d'Addison très fruste, épisodique, accessoire

dans le cours ou plutôt vers la fin d'une tuberculose pulmonaire.

III. — *Portion moyenne indurée au toucher de la capsule surrénale droite.*

α. — Enveloppe fibreuse très épaissie contenant, dans son épaisseur, des vaisseaux dans la lumière desquels on aperçoit, des caillots parsemés de grains noirs de pigment. Ces vaisseaux péricapsulaires sont assez nombreux. Dans la partie profonde de la zone corticale, sur la limite de la portion médullaire, semis de poussière de pigment — un seul gros grain — En somme très peu de lésions. Quelques grains de pigment ocre à la périphérie. Cette capsule est surtout indurée ; elle offre, à un point de vue plus général, des analogies avec la sclérose pancréatique dans le diabète.

C'est peut-être la cause de ces maladies d'Addison, frustes, épisodiques.

β. — Amas et traînées de cellules embryonnaires à la surface, dans l'épaisseur, sur la face profonde de l'enveloppe fibreuse sclérosée.

A ce propos, nous devons rappeler, d'après les expériences de M. le professeur Boinet, que des capsules de rats irritées avec du nitrate d'argent, de la teinture d'iode, etc., ont présenté un épaississement avec infiltration pigmentaire de l'enveloppe fibreuse, rétraction et atrophie de la capsule et des traînées fibreuses dans son épaisseur.

De même, des capsules de rats injectées avec de la tuberculine présentent des amas pigmentaires noirs dans la substance corticale et dans l'enveloppe. Ces animaux ont, de plus, présenté des infiltrations de pigment noir sous la peau, quelquefois dans les ganglions, dans la rate. Chez la plupart d'entre eux, ce pigment existait dans le sang. Par conséquent, la sclérose expérimentale des capsules peut déterminer, chez le rat, des phénomènes addisoniens.

Observation II

Maladie d'Addison

(Observation due à l'obligeance de M. le professeur Boinet)

X..., marin, âgé de 36 ans, ayant longtemps navigué, paludéen, diarrhée des pays chauds, teinte bronzée, fumeuse, ardoisée, plaques addisoniennes considérables sur les muqueuses, grande maigreur, vomissements, douleurs lombaires, et surtout une asthénie extraordinaire, c'est à peine s'il peut se tenir debout et faire quelques pas ; il se remue lentement dans son lit ; odeur spéciale de morue humide et avariée - il meurt brusquement, avec des phénomènes toxiques analogues à ceux que l'on observe sur les rats doublement décapsulés atteints d'autocurarisation.

Examen anatomo-pathologique. — *Coupes faites par M. Blanc, préparateur du laboratoire de M. le professeur Boinet.*

α *Muqueuse buccale.* — Abondants dépôts de pigment noir dans un petit ganglion lymphatique sous-muqueux ; ils sont localisés sur un point de la capsule dans les vaisseaux lymphatiques efférents, surtout au niveau du hile. Ces grains de pigment n'ont pas de rapports définis avec les artères et les veines ; ces traînées noirâtres circonscrivent des espaces lobaires du ganglion.

β *Capsule surrénale droite.* — Fort épaississement fibreux ; gros amas caséeux ; il reste à peine un tiers en bordure de la substance propre. Très rares tubercules jaunes. — Pas de pigment dans les capsules. — Grands tractus fibreux s'enfonçant dans la substance capsulaire.

γ *Capsule surrénale gauche.* — Infiltration à peu près com-

plète de masses caséeuses et de tubercules : sclérose considérable sur un point. Zone fibreuse périphérique et zone celluleuse péricapsulaire ne présentent que des altérations bien moins importantes que celles de la substance capsulaire elle-même.

δ. — *Reins.* — Néphrite épithéliale ; altération, desquamation, dégénérescence, granulo-graisseuse d'un certain nombre de *tibuli contorti*.

ε. — *Ganglions lymphatiques rénaux et péricapsulaires.* — Ils sont caséeux et, en certains points, se trouvent de petits tubercules.

ς. — *Ganglions entourant la veine iliaque.* — Tubercules et amas caséeux. On voit une grande traînée de pigment noir sous la tunique interne et dans la couche la plus profonde de la tunique externe de l'iliaque.

η. — *Aorte et piliers du diaphragme.* — Pas d'altérations appréciables.

θ. — *Pancréas.* — Sain et normal dans son ensemble. Cependant, sur un certain point, des lobules sont dissociés par une infiltration de tractus celluló-fibreux.

ι. — *Grand sympathique abdominal droit.* — Les fibres paraissent saines, elles sont entourées de nombreuses cellules bien colorées par le picro-carmin.

κ. — *Grand sympathique abdominal gauche.* — La plus grande partie des fibres est intacte ; cependant, certaines présentent des altérations manifestes. Sur tout leur trajet, on voit des amas de granulations graisseuses analogues à celles qu'on observe dans les dégénérescences graisseuses des nerfs. Ces lésions sont très nettes ; elles sont localisées ; elles paraissent secondaires ; en tous cas, elles sont limitées pour jouer le principal rôle dans la pathogénie de ce cas particulier de maladie d'Addison.

λ. — *Grand sympathique thoracique droit.* — Altérations gra-

nulo-graisseuses de quelques fibres. Ces lésions semblent confirmer l'interprétation précédente.

μ. — *Grand sympathique thoracique gauche.* — Altérations granulo-graisseuses de quelques rares fibres.

ν. — *Grand sphanchnique.* — Sain.

ξ. — *Nerfs du plexus lombaire.* — Normaux.

ο. — *Nerf phrénique droit.* — Sain.

Maladie d'Addison.

(Malade de l'hôpital de la Conception. Jeune fille d'une vingtaine d'années.) (Service Fioupe-Pagliano).

Examen histologique. — *Ces préparations ont été faites par M. Blanc, préparateur de M. le professeur Boinet.*

Pl. 1. — *Capsule droite fibreuse* épaissie, gros tractus dans son épaisseur avec quelques rares foyers caséeux ; véritable cirrhose interlobulaire.

Pl. 2. — Enveloppe fibreuse très développée, très épaissie ; quelques tubercules dans l'épaisseur de la capsule ; sur un autre point, vaste amas caséeux, sclérose interlobulaire très nette.

Pl. 3. — Sclérose et vaste foyer caséeux.

Pl. 4. — Enveloppe très épaissie, foyers caséeux.

Pl. 5. — Sclérose considérable.

Sur d'autres préparations, gros amas caséeux.

Capsule gauche caséeuse. — Enveloppe fibreuse épaissie, amas caséeux, cirrhose, gros tractus fibreux dans l'épaisseur de la capsule, tubercules épars.

Muqueuse buccale. — Traînées de grains de pigment noir dans les interstices des papilles du corps muqueux, pas de pigment ocre.

Ces papilles en sont, pour ainsi dire, serties sur certaines préparations.

Quelques très rares grains dans l'épithélium, dans les couches superficielles du derme.

Quelques traînées de grains noirs dans le tissu cellulaire ; traînées épaisses et horizontales dans le corps muqueux.

Sur d'autres préparations, amas de grains noirs coiffant la face profonde du derme ; d'autres amas, mais en moins grande quantité dans les couches dermiques superficielles.

Rate très hypertrophiée. — Gros tractus fibreux. — Cette hypertrophie de la rate a quelque analogie avec celle que nous avons constatée sur des rats doublement décapsulés.

Artères. — Parois extrêmement épaissies.

Reins. — Néphrite parenchymateuse, glomérulite et dégénérescence graisseuse des *tubuli contorti*.

Nerfs péricapsulaire. — Pas d'altérations appréciables.

Maladie d'Addison fruste, au cours d'une tuberculose miliaire généralisée, avec lésions commençantes des capsules surrénales.

Communiqué par M. Rendu à la Société Médicale des hôpitaux, le 24 février 1899.

Le nommé C..., âgé de 38 ans, typographe, est amené dans mon service, salle Trousseau, n° 32, le 14 février 1899. Il est atteint manifestement d'une tuberculose pulmonaire qui, depuis trois semaines, évolue à la façon d'une phtisie galopante. L'examen de la poitrine montre en effet des signes de congestion pulmonaire et de bronchite diffuse. Les signes stéthoscopiques sont bilatéraux, plus marqués à droite qu'à gauche. L'état général du malade est très mauvais. Il présente une teinte plombée et une pâleur violacée qui indiquent un commencement d'asphyxie, son pouls est très fréquent et dépasse 120, sa respiration est courte, à 36 par minute : contrairement à ce que l'on pourrait croire, la toux est rare et l'expectoration presque nulle.

Il s'agit évidemment de la forme asphyxique de la granulie.

Mais la présence d'une matité au sommet droit et d'une respiration soufflante à ce niveau, semble indiquer une lésion déjà ancienne et récemment aggravée.

Le tableau actuel du malade représente la phase granulique finale d'une évolution de phtisie déjà ancienne.

En examinant avec soin les muqueuses pour rechercher s'il existe d'autres manifestations tuberculeuses, nous constatons dans la bouche une particularité inattendue. Sur la lèvre inférieure, ainsi qu'à la face interne des joues, se voient plusieurs marbrures pigmentées, brunâtres, tout à fait analogues à la pigmentation buccale des addisoniens. Il n'existe sur le dos de la langue aucune tache pigmentaire ni aucune plaque leucoplasique ; mais on voit des macules brunâtres, en traînées et en plaques, sur les côtés de l'organe ; la même pigmentation se rencontre sur le voile du palais et sur la voûte palatine. Il n'existe d'ailleurs chez le sujet aucune trace de pigmentation cutanée ; pas de coloration anormale du cou, des mains, du scrotum ni des mamelons, qui, si souvent, prennent une teinte brune au cours de la tuberculose ; la face ne présente aucune tache de rousseur ni de vitiligo. Les autres troubles fonctionnels de la maladie bronzée, asthénie générale, tendance à la diarrhée, troubles digestifs, troubles cérébraux, manquent ou du moins se perdent dans le tableau général de la tuberculose pulmonaire. S'il existe une maladie d'Addison, elle se borne exclusivement à la pigmentation buccale et ne peut être autrement affirmée. Pourtant, la recherche des causes d'irritation locale de la muqueuse de la bouche ne fournit pas l'explication de cette pigmentation. Le malade n'est pas fumeur ; il a été jadis buveur, mais depuis plusieurs années est sobre ; enfin, il n'a pas d'antécédents ni de stigmates de saturnisme ; nous ne lui trouvons aucun liséré gingival ni aucune imprégnation plombique de la muqueuse.

En présence de ces symptômes et de cette localisation, je

diagnostique une forme fruste de maladie d'Addison au cours d'une tuberculisation généralisée, ayant probablement atteint les capsules surrénales.

Nous n'avons pas tardé à obtenir la vérification de notre diagnostic.

En effet, malgré tous nos efforts, les phénomènes asphyxiques que présentait le malade à son entrée à l'hôpital ne firent que s'accroître. Les crampes, le refroidissement des extrémités, la somnolence s'accusèrent de plus en plus; les urines devinrent rares et albumineuses, en même temps que la respiration devenait de plus en plus embarrassée. La mort survint le 21 février, huit jours après l'arrivée du malade à l'hôpital.

L'autopsie confirma de point en point le diagnostic porté pendant la vie. Les lésions pulmonaires étaient anciennes aux deux sommets : à droite, il y avait une zone sclérosée, infiltrée de noyaux caséeux ; à gauche, il existait une caverne grosse comme un œuf de pigeon, au-dessous de laquelle le lobe supérieur était envahi par de l'infiltration grise diffuse.

Dans tout le reste des deux poumons, l'envahissement était récent : d'innombrables granulations tuberculeuses isolées ou confluentes, la plupart grises et transparentes, beaucoup d'autres déjà caséeuses, mais non ramollies, criblaient le parenchyme pulmonaire, un peu moins abondantes dans le lobe inférieur que dans les zones moyenne et supérieure.

La rate et le foie étaient gros et congestionnés ; sur la capsule du foie, on voyait quelques granulations tuberculeuses, qui n'existaient pas dans la rate.

L'intérêt de l'autopsie résidait dans l'examen des capsules surrénales.

La capsule surrénale gauche est plate, brunâtre, fortement pigmentée, un peu molle au centre, sans induration scléreuse

périphérique. Elle est englobée dans un tissu adipeux lâche et qui ne paraît pas enflammé.

Elle semble saine et présente son aspect et sa consistance physiologiques.

Le rein correspondant est gros, modérément congestionné, surtout au niveau des pyramides, et n'offre pas de noyaux tuberculeux ni de granulations aux lieux d'élection.

La capsule surrénale droite est toute différente. Elle est sensiblement plus volumineuse que sa congénère, d'apparence blanchâtre, de tissu plus dense, et offre des bosselures arrondies qui modifient sa forme.

La pigmentation des parties centrales a presque disparu, et on ne distingue pas à l'œil nu les limites ordinairement si tranchées de la substance corticale et de la substance médullaire.

En faisant une coupe dans le sens du grand axe de la capsule, on constate la présence de cinq à six granulations isolées, jaunâtres, caséeuses, qui sont manifestement des tubercules en voie de régression. Ces noyaux tuberculeux ne sont pas suppurés et ne déterminent dans leur atmosphère immédiate aucune vascularisation anormale.

Le tissu conjonctif péricapsulaire ne paraît pas enflammé ; il est facile de disséquer le plexus des ganglions nerveux sympathiques qui sont accolés à la capsule, et qui ne présentent ni adhérences anormales ni lésions hyperhémiques. La présence des noyaux tuberculeux dans le parenchyme surrénal sclérosé, constitue l'unique altération appréciable. Le rein droit contigu à la lésion est gros comme son congénère, mais ne se montre pas plus congestionné.

A part les pyramides, qui sont violacées et injectées, il est même plutôt pâle, et n'offre pas de lésions de néphrite ni de granulations tuberculeuses.

MARCHE. — DURÉE. — TERMINAISON

La maladie d'Addison, quel que soit le symptôme par lequel elle débute, suit ordinairement une marche lente. Quelquefois cependant, l'asthénie progresse d'une façon rapide : dans ce cas, la mort survient en peu de temps. C'est ce qui a fait admettre par certains auteurs une forme à marche lente et une autre à marche rapide.

On peut constater, parfois, une phase de rémission, un temps d'arrêt, qui peut faire croire à une amélioration et à une guérison prochaine.

En effet, les symptômes semblent s'amender, la mélanodermie diminue d'intensité, l'asthénie même tend à disparaître ; mais bientôt, sans causes appréciables, la maladie subit une recrudescence, l'état du malade s'aggrave et la mort arrive par inanition.

La durée de la maladie est variable. Elle peut être de quelques mois à plusieurs années. D'après les observations de Lewin, elle est en moyenne de deux ans à trois mois ; une fois, elle a entraîné la mort au bout d'un mois, tandis que dans un autre cas, elle a duré plus de dix ans.

La mort est la terminaison habituelle. Cependant, de nos jours, l'opothérapie paraît devoir donner des résultats sérieux. D'après la statistique de Lewin, 70 0/0 des cas se sont terminés mortellement ; 17,5 0/0 étaient en pleine évolution ; 8,5 0/0 ont éprouvé une amélioration et 3,5 0/0 une guérison ; mais

ce dernier chiffre est trop élevé. Quatre malades seuls, dont l'un a été observé pendant 24 ans, peuvent être considérés comme réellement guéris.

On a signalé quelques cas de mort subite. L'addisonien, avec ou sans teinte bronzée, sans que rien puisse faire supposer sa fin prochaine, est pris tout à coup de convulsions, de coma, de syncope, et il succombe d'une façon rapide ou même d'une façon subite. Cette terminaison est extrêmement rare.

DIAGNOSTIC

La coloration de la peau étendue à toutes les muqueuses, les troubles gastriques, l'affaissement rapide malgré l'absence de toute fatigue et une bonne alimentation, sont les éléments les plus sûrs du diagnostic de la maladie bronzée (Potain).

Toutefois, la mélanodermie n'est pas pathognomonique, car, comme nous l'avons vu, elle fait défaut dans les formes frustes. On ne saurait, dans ces cas, accorder trop d'attention aux autres symptômes. L'asthénie peut seule, alors, faire arriver au diagnostic, surtout lorsqu'elle est jointe aux douleurs épigastriques et aux troubles intestinaux.

Et même, en présence de la mélanodermie, on peut éprouver un certain embarras, car on la rencontre aussi dans divers états pathologiques, tels que la malaria, le pityriasis, les cirrhoses ou le diabète.

M. Rendu, dans un article de la *Médecine moderne* du 11 mars 1899, a décrit les caractères de ces différentes pigmentations :

« Dans la mélanodermie palustre, dit-il, la peau est moins fortement teintée ; elle est grisâtre, terreuse et pas sépia ; la pigmentation, moins généralisée, n'intéresse le plus souvent que les parties découvertes, c'est-à-dire les mains, la face et le cou. L'interrogatoire du malade fait reconnaître l'existence d'accès paludéens antérieurs et son examen révèle l'hypertrophie presque constante, dans ces cas, du foie et surtout de la rate.

» La mélanodermie des pityriasiques se caractérise par son irrégularité, sa teinte jaunâtre, enfumée, sa localisation à peu près constante, au cou, à la partie supérieure du dos, aux aines, aux aisselles, et par la concomitance des lésions de grattage. Chez ces malades, les muqueuses sont absolument normales. Ce caractère était considéré jusqu'à ces dernières années comme nettement distinctif des mélanodermies addisoniennes et pityriasiques.

» M. Thibierge a montré, il y a très peu de temps, un malade miséreux et vermineux, n'étant certainement pas addisonien, chez lequel on a trouvé une pigmentation manifeste des muqueuses de la langue et des joues. Ce fait, d'une extrême rareté, ne saurait en rien infirmer la règle générale qui veut que dans les pityriasis, les muqueuses ne soient pas atteintes par l'infiltration pigmentaire.

» Dans la mélanodermie des cirrhoses et du diabète, la peau est ardoisée, noirâtre ; on dirait qu'elle a été frottée avec de la mine de plomb. L'examen du foie permet de mettre de côté l'hypothèse de pigmentation cirrhotique.

» L'examen des urines indique si l'on a affaireou non au diabète bronzé.

» Le diagnostic n'est délicat que lorsque la pigmentation survient chez un ancien diabétique dont les urines sont normales».

TRAITEMENT

Dans la maladie d'Addison, de même que dans toute affection cachectique, nous devons reconnaître la pauvreté des moyens thérapeutiques, et la seule médication à laquelle, on puisse avoir recours, est celle des symptômes.

Le fer, le quinquina, le café, le phosphate de chaux, l'huile de foie de morue, l'arsenic, l'hydrothérapie, relèvent passagèrement les forces du malade, mais ne peuvent entraver la marche de la maladie.

L'opothérapie, au contraire, a à son actif, quelques guérisons certaines. En Angleterre, en Allemagne, en France, plusieurs guérisons, allant jusqu'à suppression complète de la mélanodermie, ont été obtenues par l'ingestion de capsules de veau ou l'injection d'extrait capsulaire.

Lloyd Jones, a publié en 1895, un cas de maladie d'Addison guérie par l'administration d'extrait capsulaire. C'était une femme atteinte depuis deux ans de tous les symptômes de cette affection : asthénie générale, vomissements, diarrhée, douleurs dans le dos, pigmentation de la peau et des muqueuses, anémie profonde. Le traitement consiste en lait peptonisé, en tablettes de capsules surrénales (de Burroughs et Welcome), trois fois par jour. Au bout de quelques jours, la dose fut portée graduellement jusqu'à douze tablettes. Quinze jours après, la pigmentation commença à diminuer et l'appétit à revenir. Au bout d'un mois, la malade semblait complètement guérie et avait repris des forces.

Le 15 janvier 1896, Spillman relatait, dans la *Revue médicale de l'Est,* une observation d'un cas de maladie bronzée améliorée par la médication capsulaire : « Un homme de 44 ans, de faible constitution, non alcoolique, ayant présenté, depuis quelques années, des accès d'asthme, est pris vers le mois de février 1895 de faiblesse ; en avril, vomissements, syncopes, coloration addisonienne de la peau. A partir du mois de mai, injections sous-cutanée de suc capsulaire (pas de détail sur la préparation), tous les deux jours à la dose de 1 centimètre cube. Sous cette influence, l'appétit renaît, les forces se relèvent et en un mois le malade augmente de 4 kilogrammes. Le 21 juin, le malade a une violente altercation avec un voisin. A partir de ce jour le marasme et l'asthénie reparaissent de plus en plus forts ; l'appétit disparaît ; syncopes fréquentes ; urines rares. Mort le 14 juillet. Pas d'autopsie ».

Béclère, à la séance du 25 février 1898, présentait à la Société médicale des hôpitaux un addisonien guéri depuis trois ans par l'opothérapie surrénale. Voici le résumé de son observation : « Un homme de 24 ans a remarqué une diminution des forces depuis quinze mois et un amaigrissement notable. Depuis sept mois, il s'aperçoit de la présence de tâches brunâtres en divers points du corps. En juin 1894, il présente la pigmentation typique de la maladie d'Addison, teinte brune généralisée du corps, presque noire au scrotum et à la verge ; au mois d'août, surviennent des troubles digestifs, vomissements et des douleurs lombaires ; le 28 octobre, le malade ayant encore perdu 700 grammes la semaine précédente, on commence le traitement surrénal ; 4 à 5 capsules de mouton d'abord, pesant de 10 à 15 grammes ; puis il ingère jusqu'à 25 grammes par jour jusqu'au 8 novembre. Loin de s'améliorer, le malade a perdu 5 livres de poids, l'asthénie persiste. Le 16 novembre, on recourt à l'injection sous-cutanée d'un extrait hydro-glycériné de capsules, de sorte qu'un centimètre cube contienne 25 cen-

ligrammes de capsules. Il y eut une série d'injections du 16 au 24 novembre, puis du 3 au 24 décembre, puis, jusqu'au 4 mars, des injections éloignées, en tout 58 centimètres cubes d'extrait en 43 injections ; à partir du 24 décembre, le malade qui ne pesait plus que 61 kilogr. gagne 10 kilogr. en trois mois ; la force dynamométrique, tombée à 12 kilogr., est remontée à 100 kilogr. ; la mélanodermie a beaucoup diminué ; depuis trois ans l'asthénie n'a pas reparu ». A ce propos, comparant le mode d'action de l'opothérapie thyroïdienne et du traitement surrénal, Béclère fait remarquer le contraste entre la rapidité d'action et la courte durée des effets utiles de la première, la lenteur et la persistance d'action de l'autre.

Widal a soigné un addisonien par l'ingestion de capsules de mouton crues et hachées dans du bouillon ; le malade s'est rapidement amélioré, a gagné 4 kilogr. ; l'amélioration n'a pas persisté et, au bout de quelques semaines, les crises gastriques sont revenues ; les capsules ne furent plus tolérées ; le malade succomba en quelques semaines.

Dans l'observation suivante, que nous devons à l'obligeance de M. le professeur Boinet, est rapportée une amélioration, persistante depuis 18 mois, d'un cas de maladie d'Addison, par les injections sous-cutanées d'extrait de capsules surrénales.

« Il s'agit d'un négociant, âgé de 34 ans, qui présentait, depuis 6 mois, tous les symptômes cliniques de la maladie d'Addison. La peau du visage et des mains a une teinte brunâtre, enfumée ; le malade a l'aspect d'un véritable mulâtre. De nombreuses plaques noires, pigmentées, sont disséminées sur les gencives, la face interne des lèvres et des joues. L'asthénie est très marquée ; le malade est harassé dès qu'il a parcouru une centaine de mètres. Il n'existe pas de signes de localisation tuberculeuse au niveau des poumons.

Depuis un an, ce malade reçoit tous les 3 à 4 jours, une

injection sous-cutanée d'extrait capsulaire. Les plaques pigmentaires des muqueuses ont pâli, son teint est moins foncé, ses forces sont revenues ; ce malade peut faire des promenades de plusieurs kilomètres. En un mot, l'opothérapie a produit une amélioration inespérée et persistante, analogue à celle que M. Béclère a plusieurs fois obtenue. »

Malgré les nombreux cas de guérisons ou plutôt d'améliorations obtenues par l'opothérapie, beaucoup se refusent encore à croire à l'efficacité de ce traitement. Bien plus, certains semblent lui attribuer une action nuisible.

Chauffard, dans la *Semaine Médicale* du 14 février 1894, parlant d'un cas de maladie d'Addison, qu'il avait été appelé à soigner, dit : « Je me décide à pratiquer des injections sous-cutanées d'un suc surrénal que M. d'Arsonval avait eu l'obligeance de me donner. Le suc était étendu de son volume d'eau bouillie et injecté aseptiquement dans la profondeur des fesses. Le 23 et le 24, j'injecte 1 cent. cube de suc surrénal ; le 25 et le 27, 1 cent. cube 1/2 ; le 28, le 29 et le 30, 2 cent. cubes ; 2 cent. cubes 1/2 le 31 mars. En tout, 13 cent. cubes 1/2 avaient été injectés, sans lésion locale, mais avec des douleurs assez vives et durant parfois plusieurs heures.

De ces injections le résultat m'a paru à peu près nul, sauf peut-être une légère augmentation des forces et encore bien douteuse. »

Au sujet d'un de ses malades, M. Rendu dit que c'est à partir du jour où il a commencé le traitement par l'opothérapie, que sont survenus les accidents qui, en moins de dix jours, ont entraîné la mort. « C'est à la suite de l'ingestion de la seconde capsule surrénale de veau qu'il a commencé à sentir une recrudescence de sa douleur lombaire et une tension épigastrique pénible. A ce moment les urines étaient encore claires et sans albumine ; quarante huit heures après, on en décelait des traces ; trois jours plus tard, il y en avait des flots. Que cette

albuminurie massive ait été la cause prochaine de la mort, c'est ce qui n'est pas douteux : en quelques jours le malade est entré dans la grande urémie, avec la diarrhée, l'œdème pulmonaire, l'œdème cérébral, la diminution des urines. Mais il est permis de se demander si l'ingestion d'une assez forte dose de substance surrénale (15 à 20 grammes environ par jour), n'a pas contribué à irriter le rein et à y déterminer la congestion qui s'est traduite par l'albuminurie. »

Que doit-on conclure de tous ces faits contradictoires, de ces opinions diverses ? Faut-il, pour quelques cas malheureux, se priver d'un médicament dont l'efficacité a été reconnue en plusieurs circonstances ?

Le plus sage est de voir, avec M. Béclère, une simple coïncidence dans les cas où le traitement a semblé nuire au malade et en particulier dans celui de Rendu.

Schilling rapporte un cas chez un garçon de 14 ans, où la maladie d'Addison, traitée par l'injection de glande, subit un temps d'arrêt et de guérison relative, mais se termina néanmoins par la mort. A l'autopsie, les deux capsules surrénales étaient entièrement détruites. Dans ce cas, l'administration de la glande n'eut aucune action nocive, ce qui justifierait de nouvelles recherches.

Toutefois, l'opothérapie surrénale, tout comme l'opothérapie thyroïdienne, pourrait présenter certains dangers ; c'est à l'expérimentation physiologique d'en déterminer la nature.

Le traitement par l'opothérapie peut se faire par injection de capsules surrénales de veau ou de mouton, ou par injections d'extrait de ces mêmes capsules. On a obtenu, dit Dupaigne, de bons résultats chez les addisoniens, de l'ingestion de glandes surrénales fraîches provenant de préférence de veaux ou d'animaux très jeunes. L'ingestion semble préférable aux injections sous-cutanées de préparations de capsules surrénales. Les doses doivent être progressives, pour établir l'accou-

tumance et diminuer aussitôt que se manifestent des symptômes d'intolérance, (gêne épigastrique ou abdominale angoissante, vomissements, asphyxie des extrémités, sueurs). La moyenne pour les doses définitives serait de 2 à 3 grammes.

Le traitement devra être continué très longtemps, peut-être indéfiniment.

L'administration par la bouche, l'injection sous-cutanée et intra-veineuse de l'extrait de glande surrénale, provoquent une contraction énergique des artérioles et accroissent la tension artérielle au même titre que la digitale et l'ergot de seigle, en ralentissant beaucoup les battements de cœur.

Ceci peut expliquer l'asthénie considérable et la faible tension du pouls chez les malades addisoniens. Selon J. Olivier, la préparation à employer est la teinture alcoolique et l'extrait de capsules surrénales. L'extrait sec conserve toutes ses propriétés, comme pour le corps thyroïde. La dose médicamenteuse habituelle est de 3 tablettes par jour de 0 gr. 15 chaque, ou de deux de 25 centigrammes.

Et maintenant, quelle est l'action du traitement opothérapique?

Pour ceux qui, comme Dubois, de Nancy, n'accordent pas à cet organe la fonction de sécréter un ferment particulier qui, répandu dans le sang y détruirait certaines toxines curarisantes en circulation, le traitement par l'opothérapie est illusoire et même dangereux à cause de la toxicité du suc capsulaire. En effet, ils attribuent, au contraire, à cet organe la fonction d'accumuler, par un mécanisme identique à celui du foie, des toxines qu'il modifierait à la longue dans l'intérieur de son parenchyme.

Pour d'autres, tels que Caussade, les injections sous-cutanées d'extrait de capsules surrénales déterminent l'hypertrophie, quelquefois considérable, de ces mêmes capsules et cette

hypertrophie, une fois constituée, persisterait après la cessation du traitement.

Gottlieb, parlant de l'action de l'extrait de capsules surrénales sur le cœur et la pression sanguine, dit que l'excitabilité du muscle cardiaque n'est pas augmentée par l'injection d'extrait de capsules chez la grenouille, mais il note une excitation très intense des ganglions cardiaques. Si on sépare ceux-ci du cœur par la ligature, la pointe du cœur se contracte d'une façon normale. Démontrée pour le ganglion de Bidder, cette action excitante de l'extrait surrénal est seulement probable pour les autres ganglions cardiaques.

Chez les animaux à sang chaud, on constate aussi l'excitation des ganglions du cœur, à l'exclusion du muscle. On note une augmentation de la pression sanguine due à une action spécifique de l'extrait sur les ganglions moteurs intra-cardiaques et sur les appareils ganglionnaires des vaisseaux périphériques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les organes surrénaux sont le siège habituel des lésions anatomiques dans la maladie d'Addison. Indifféremment, une seule ou les deux à la fois peuvent être altérées. Leur aspect extérieur est alors changé. Leur surface, lisse et unie normalement, prend un aspect rugueux, leur forme devient irrégulière et leur volume est considérablement accru. A la coupe, on constate des altérations aux différents niveaux de l'organe. Plus ou moins profondes, elles peuvent siéger dans la substance médullaire, dans les différentes zones corticales, ou même dans l'enveloppe fibreuse. Cette capsule fibreuse adhère intimement aux organes périphériques (adhérences avec le rein, le foie, la rate, l'estomac, etc.).

La coloration du tissu parenchymateux de la glande est changée. Il prend un aspect grisâtre et est parsemé de noyaux jaunâtres, d'aspect crémeux, dont le nombre et le volume varient considérablement.

Addison a, le premier, dit M. Potain, découvert que la maladie était caractérisée par certaines lésions des capsules surrénales, lésions non uniformes, mais variables. Ce sont : 1° les altérations communes de la tuberculisation, du cancer ou des productions kystiques ; 2° une altération particulière, spéciale à la maladie bronzée, caractérisée par la tuméfaction inégale des capsules, par l'état grisâtre, lardacé de leur tissu d'enveloppe formant coque, et à l'intérieur, par l'existence

d'une matière caséeuse, ressemblant à du tubercule ramolli. Histologiquement, la coque présente un aspect fibrillaire, tandis que la masse centrale est granulo-graisseuse, en voie de dégénérescence tuberculeuse, bien que sans aucune identité avec le tubercule véritable.

Il est exceptionnel de rencontrer, dans la maladie d'Addison, les lésions communes du cancer, tandis qu'elles sont fréquentes dans le cancer de la capsule surrénale, sans qu'il y ait pour cela aucune coloration anormale de la peau. Mais l'altération la plus fréquente est celle où le tubercule joue le rôle principal.

Rayer a surtout fixé l'attention sur l'apoplexie des capsules surrénales et leur dilatation consécutive ; pour lui, les autres lésions n'y occupent qu'une place secondaire. Il déclare, en outre, n'avoir jamais rencontré de matière cancéreuse quand il n'en existait pas dans les reins.

La tuberculose surrénale peut être primitive ou secondaire. Elle est le plus généralement consécutive à des lésions tuberculeuses viscérales.

« La lésion qui s'observe le plus souvent dans les autopsies de maladie d'Addison consiste dans une métamorphose fibro-caséeuse de la glande surrénale ou inflammation chronique interstitielle par la formation nouvelle d'un tissu conjonctif dont la partie centrale est en dégénérescence caséeuse. Il est difficile, en face de ces cas, de dire si on a, ou non, affaire à une lésion tuberculeuse. Par leur apparence et leur dégénérescence, les glandes ainsi modifiées se rapprochent des ganglions lymphatiques scrofuleux » (Cornil).

Les plexus nerveux sont fréquemment le siège d'altérations manifestes. On a rencontré des dégénérescences adipeuses, pigmentaires, des proliférations conjonctives, des cellules ganglionnaires, de l'atrophie de ces cellules et des fibres nerveuses.

Fleiner, en 1892, a eu l'occasion d'observer deux cas de maladie d'Addison à des périodes très différentes d'évolution. Dans le premier de ces cas, il s'agissait d'une tuberculose des deux capsules surrénales ; dans le second, d'une affection sarcomateuse d'une des capsules surrénales et des deux ganglions semi-lunaires. Dans les deux cas, il existait une inflammation chronique qui, remontant des capsules surrénales, atteint les ganglions semi-lunaires, de là gagne les splanchniques, puis les cordons du sympathique, et remonte dans les ganglions spinaux. La plupart des cellules ganglionnaires du sympathique présentent l'aspect de l'atrophie pigmentaire.

Les lésions inflammatoires sont très nettes, d'après Fleiner, au niveau des ganglions spinaux et dans les racines postérieures ; dans la moelle on ne trouve pas de signes évidents de dégénération, bien que, dans les cordons postérieurs, il existe des différences de coloration qui pourraient en être un indice. Altérations des nerfs cutanés et du pneumogastrique. L'auteur rapproche de ces altérations les symptômes observés et prouve leur concordance. La maladie d'Addison serait donc, d'après lui, non pas une névrose, comme l'a prétendu Rossbach, mais une affection à lésions bien marquées, ces lésions portant, tout d'abord, sur les filets du sympathique et provenant, le plus souvent, mais non toujours, des capsules surrénales.

PATHOGÉNIE

Quoi qu'il en soit, et malgré toutes les recherches faites jusqu'à ce jour, nous ne savons encore rien de bien précis sur la pathogénie de la maladie bronzée. M. Brault, dans un article du *Traité de médecine* de Charcot et Bouchard, s'exprime ainsi : « Nous ne sommes guère en mesure de trancher la question toujours pendante au sujet de la pathogénie de la maladie d'Addison ; est-elle la conséquence d'une destruction des capsules surrénales, *théorie de l'insuffisance capsulaire,* ou la *manifestation d'un trouble profond du système nerveux sympathique ?* »

En effet, de toutes les théories émises jusqu'à ce jour pour expliquer la pathogénie de cette affection, deux seules ont subsisté, qui comptent chacune de nombreux défenseurs : la théorie nerveuse et la théorie capsulaire. Les uns essaient d'expliquer les symptômes de la maladie d'Addison par les lésions nerveuses du sympathique et du plexus solaire, les autres par les lésions capsulaires.

Théorie nerveuse. — Parmi les observations que publiait Addison, en 1855, il en était une où l'examen microscopique avait révélé une lésion des ganglions semi-lunaires et du plexus solaire caractérisée par la dégénérescence graisseuse de ces éléments nerveux. Monro, un peu plus tard, signalait une intumescence et une injection notable des nerfs et des ganglions du plexus solaire. Enfin, Lovegrove rappelait un cas

d'atrophie totale des nerfs qui se rendent des ganglions semi-lunaires aux capsules.

Réunissant ces observations aux siennes, et se basant sur les cas de mélanodermie sans lésion des capsules, Jaccoud fut le promoteur de cette théorie qui réunit aujourd'hui un si grand nombre de partisans. Pour le professeur Jaccoud, trois ordres de faits plaident en faveur d'une altération primordiale du système nerveux : ce sont : d'abord, les symptômes, puis les lésions mêmes observées et, enfin, la structure des glandes surrénales.

Les vomissements, les douleurs épigastriques et lombaires, constatées si souvent, peuvent s'expliquer par des lésions nerveuses (névrite des plexus solaires, des ganglions et nerfs sympathiques), quoique la nature des vomissements puisse faire penser quelquefois à une intoxication.

Quant à l'asthénie, on ne peut lui attribuer pour cause unique l'épuisement complet du système nerveux par l'appel incessant du sympathique au centre cérébro-spinal. Nous nous arrêterons plus longuement sur ce point, en parlant de la théorie capsulaire.

La mélanodermie résulterait, d'après Jaccoud, d'un travail morbide qui a lieu sur place, et l'intégrité de la peau, à tous les points de vue, conclurait nécessairement à rapporter cette perturbation à la partie du système nerveux qui intervient dans les actes sécrétoires.

Déjà brillamment soutenue par Jaccoud, cette théorie a trouvé un nouvel appui dans des travaux récents.

M. le professeur Baumel, de Montpellier, explique la mélanodermie par l'existence d'un appareil chromatique qui aurait, comme origine, l'œil, et pour aboutissant, la peau ; les capsules, dans cette hypothèse, élaboreraient un élément formateur du pigment qui, après avoir donné naissance à

l'hémoglobine, se transformerait en pigment dans les éléments cellulaires fixes ou migrateurs.

MM. Alezais et Arnaud déclarent que la mélanodermie spéciale fait défaut tant que la lésion reste confinée à l'intérieur du parenchyme surrénal ; elle apparaît, dès que la périphérie de la glande est atteinte, par suite de l'altération des ganglions nerveux sympathiques compris dans l'enveloppe fibreuse des capsules.

Les lésions du système sympathique péricapsulaire peuvent déterminer la maladie d'Addison ; mais, comme dans le cas de Raymond, où l'on trouva un lymphadénome généralisé, avec intégrité des capsules surrénales et sclérose du plexus solaire englobé dans les masses ganglionnaires, ce syndrome peut avoir pour cause les lésions du plexus solaire. Il peut être aussi déterminé par des lésions des ganglions semi-lunaires, comme dans le cas de Brault et de Perruchet où, sans lésion apparente des capsules, le ganglion semi-lunaire droit était accolé à une masse tuberculeuse.

Cependant, comme le dit M. le professeur Boinet, cette théorie nerveuse est un peu trop exclusive. En effet, l'existence simultanée de la tuberculose des capsules et du syndrome clinique de la maladie d'Addison, qui s'observe si fréquemment, indique que l'insuffisance capsulaire intervient dans la pathogénie de cette affection.

Insuffisance capsulaire. — La théorie nerveuse n'est pas toujours suffisante pour expliquer les symptômes de la maladie bronzée. En effet, l'asthénie et la mélanodermie peuvent exister sans lésions du système nerveux. Ces constatations relevées par les partisans de la théorie capsulaire donnèrent lieu à de nouvelles recherches expérimentales.

Après qu'Hutchinson eut posé, au point de vue clinique, les conclusions qu'il n'y a pas de maladie bronzée sans lésions

de capsules, ni des lésions capsulaires sans maladie bronzée, Brown-Séquard vint, au point de vue expérimental, déterminer l'importance fonctionnelle des capsules et fut amené, par des expériences de décapsulisation sur des chiens, des lapins et des cobayes, à soutenir que les capsules surrénales sont des organes indispensables à la vie.

En 1891, Abelous et Langlois reprenant les expériences du célèbre physiologiste, cautérisèrent, chez la grenouille, les deux capsules et purent constater que l'animal mourait après 12 à 13 jours, s'il était en état d'hibernation ; en 48 heures au plus, pendant l'été ; d'où ils conclurent que la longueur de survie est en raison inverse de l'activité des échanges chimiques. L'animal survivait si une seule capsule était détruite, ou si un fragment notable de la seconde restait intact.

Après avoir détruit les deux capsules, ils purent prolonger la survie jusqu'à 5 et 6 jours, en été, en insérant sous la peau, dans le sac lymphatique dorsal, un fragment de rein avec la capsule attenante normale.

Comme on le voit, les résultats obtenus par ces auteurs étaient absolument conformes à ceux de Brown-Séquard.

Cependant, les expériences récentes de M. le professeur Boinet et celles beaucoup plus anciennes de Gratiolet et Philippeaux, n'ont pas donné les mêmes résultats que les faits observés par Brown-Séquard, Abelous et Langlois.

M. Boinet a pratiqué, depuis près de 8 ans, sur plus de 300 rats d'égout, l'ablation des deux capsules surrénales. Comme nous l'avons dit en commençant, cet animal a été choisi à cause de sa grande résistance et de la disposition toute spéciale des capsules surrénales.

En effet, elles sont situées au-dessus des reins, n'adhèrent pas à ces organes, sont relativement mobiles et peuvent être facilement extirpées par la voie lombaire sans crainte d'intéresser les organes importants.

Dans ces conditions, plus de la moitié de ces animaux résistent. Plusieurs ont vécu pendant des années, certains ont présenté des infiltrations de pigment dans divers organes; les rats qui succombent présentent, en général des symptômes de curarisation signalés par Abelous et Langlois.

Il résulte des expériences de M. le professeur Boinet que le rat d'égout non seulement survit à l'ablation de ses deux capsules, mais résiste à la fatigue provoquée soit par des décharges électriques, soit par une rotation ininterrompue produite mécaniquement par un moteur à gaz.

Ces résultats paraissant à M. Boinet tellement peu conformes aux données acquises, il s'est préoccupé de savoir s'il n'existait pas une suppléance fonctionnelle suffisante fournie par les capsules surrénales accessoires.

Nous aussi, nous les avons recherchées sur une série de rats d'égouts et nos conclusions sont que leur nombre est singulièrement restreint.

Du reste, dans un procédé d'acapsulisation, M. Boinet a réussi à enlever chez des rats d'égoût déjà privés de leurs deux capsules surrénales, vraies, tous les petits organes périphériques juxta rénaux (ganglions lymphatiques et capsules accessoires) dont il est assez difficile de faire le diagnostic différentiel pendant l'opération.

Si, d'une manière générale, ces rats acapsulés résistent moins bien que les rats simplement décapsulés, ils survivent néanmoins dans certains cas.

Ces faits peuvent à la rigueur s'expliquer par les suppléances fonctionnelles qui paraissent s'établir chez les rats doublement décapsulés depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Chez ces animaux, en effet, on remarque souvent une hypertrophie considérable de la rate, du corps thyroïde et quelquefois même du thymus. Du reste, les analogies qui existent entre ces divers organes et les résultats thérapeutiques fournis dans

les maladies d'Addison par l'opothérapie thyroïdienne et thymique confirment encore ces suppléances fonctionnelles.

La contradiction qui existe entre ces résultats expérimentaux et ceux obtenus par Abelous et Langlois peut s'expliquer en partie par le choix des sujets d'expérience (grenouilles, lapins, cobayes ou rats blancs). Chez la grenouille la capsule surrénale étant située devant les reins, on cautérise souvent le rein en enlevant les capsules ; de plus, l'incision étendue que l'on est obligé de faire sur l'abdomen met ces animaux dans un état d'infériorité manifeste de résistance. Chez le lapin et le cobaye, on observe le même inconvénient, et, en outre, la capsule surrénale droite est unie par de fortes adhérences avec la veine cave. Le rat blanc est aussi un sujet médiocre parce que les capsules surrénales n'y prennent pas absolument la même disposition favorable rencontrée chez le rat d'égoût.

Brown-Séquard, Abelous et Langlois ont démontré que le sang, chez les animaux dépouillés des capsules, se charge d'un principe toxique et agit comme un poison.

M. Boinet, au Congrès de médecine de Lyon, 1894, et à la Société de biologie, 9 mars 1895, a rapporté une série d'expériences dans lesquelles des extraits aqueux du sang, du cœur, du foie, des reins, de la rate, provenant de rats décapsulés, ont été aussi toxiques que certains extraits musculaires.

L'animal acapsulé éprouve, au moindre travail effectué, une fatigue rapide et persistante qui ne disparaît même pas après un repos de longue durée.

La paralysie des animaux acapsulés paraît provenir surtout des lésions des terminaisons nerveuses motrices, et les muscles ne sont frappés qu'à un bien moindre degré (Abelous et Langlois). — C'est donc d'un véritable poison curarisant qu'il s'agit, comme le confirment les recherches d'Albanèse et de R. Supino.

L'asthénie addisonienne, ce symptôme fondamental de la

cachexie bronzée peut donc s'expliquer par cette notion expérimentale de l'action antitoxique des capsules surrénales.

Si l'expérimentation reproduit l'asthénie, elle ne parvient pas cependant, en général, à déterminer la pigmentation de la peau et des muqueuses et les troubles gastriques qui sont les deux autres symptômes spéciaux de la maladie d'Addison. Ce résultat ne doit point nous surprendre, car les lésions de la maladie bronzée lentement progressives, étant dues à une fine dissociation physiologique, on ne peut atteindre ce résultat par l'ablation des capsules qui est nécessairement un procédé brutal.

Cependant, M. Boinet a pu obtenir, chez une vingtaine de rats privés de leurs capsules, des phénomènes addisoniens avec infiltration pigmentaire dans divers organes.

Un de ces rats, que l'on désignait dans le laboratoire sous le nom de «rat du Pharo», a vécu près de deux ans après la double décapsulisation. Nous donnons ici l'examen anatomo-pathologique des lésions rencontrées à l'autopsie.

Des lésions analogues ont été trouvées chez un certain nombre de rats décapsulés, et si nous ne citons que celles-ci, c'est qu'elles sont très caractéristiques et pour ne pas nous exposer à des redites.

Examen anatomo-pathologique. — *Rat du Pharo.* — Ce rat doublement décapsulé et acapsulé, soumis à une fatigue exagérée, à double reprise, par rotation ou choc électrique, présentait une infiltration considérable de pigment noir dans divers organes.

Paupières. — Autour des vaisseaux, pigment dans profondeur.

Rein. — Infiltration de matière noire pigmentaire dans le rein kystique de ce rat, surtout marquée dans la paroi du kyste qui est infiltrée d'une zone noire et dans la partie

superficielle de la substance corticale du même rat. On voit, en outre, une dégénérescence granulo-graisseuse des *tubuli contorti* due peut-être à l'élimination des toxines, qui existent en plus grande quantité chez les rats privés d'appareil capsulaire.

Poumon. — Même infiltration de pigment noir, surtout dans la partie périphérique, légèrement sclérosée.

Foie. — Kyste du foie. Quelques grains pigmentaires dans la paroi sclérosée.

Rate.— Pigment noir abondant à la périphérie, et pigments ocre dans la profondeur.

Ganglions lombaires. — La périphérie est infiltrée d'une zone épaisse de pigment noir.

Capsule accessoire.— Dans une des capsules accessoires qui, comme on le sait, sont surtout constituées par des éléments ressemblant à ceux de la substance corticale de la capsule vraie, on trouve quelques grains de pigment noir.

Tissu cellulaire de la région hypogastrique. — Amas de poussière noire pigmentaire très considérable dans le tissu cellulaire de la région hypogastrique. Il est appréciable à l'œil nu. On trouve, en outre, quelques grains de pigment ocre, mais en petite quantité.

Région thoracique. — Pigment péri-aortique.

Sang. — Présence de pigment noir.

Cœur. — Pigment.

Méninges cérébrales. — On y trouve une assez grande quantité de pigment.

Tout en étant un poison curarisant, la toxine addisonienne agit aussi sur le myocarde et les terminaisons cardiaques des pneumogastriques, déterminant ainsi une tachycardie paralytique.

Il n'est pas exceptionnel de rencontrer au cours de la maladie d'Addison ces grands syndromes toxiques. C'est ainsi que

l'on a observé des diarrhées profuses et parfois cholériformes, des sueurs froides, du collapsus cardiaque, des convulsions épileptiformes, de l'hypothermie comme le prouve l'observation recueillie par M. Jardet d'un malade addisonien mort du choléra.

On ne saurait, pourtant, prétendre expliquer par l'auto-intoxication tous les symptômes de cette affection.

« La pigmentation de la peau et des muqueuses, n'est assurément pas d'ordre toxique » (Chauffard). Les recherches d'Alezais et Arnaud gardent à cet égard, toute leur valeur et prouvent l'insuffisance de la lésion rénale dans la détermination de la mélanodermie.

A ces preuves s'ajoutent celles de Raymond, Brault et Perruchet. qui démontrent que la mélanodermie addisonienne est consécutive à toute irritation du sympathique abdominal.

Tous ces faits nous montrent qu'il y a une relation directe entre la nutrition des centres nerveux et les principes immédiats fournis par la sécrétion interne des glandes vasculaires.

Il y a une corrélation évidente entre ces deux actes organiques.

En conséquence, lorsque les capsules surrénales sont détruites ou diminuées dans leur fonction par un néoplasme quelconque, la nutrition des centres nerveux est frappée d'une altération profonde, cette altération se manifeste par l'asthénie et les symptômes connus et finit par amener la mort du sujet (Dufour).

Les centres nerveux ont, il est vrai, dans leur ressort, les principaux symptômes, mais ces mêmes symptômes ont pour origine première la suppression de la fonction glandulaire.

Nous ne pouvons mieux terminer qu'en disant, avec M. le professeur Boinet : « Les théories de l'insuffisance capsulaire et de l'altération du grand sympathique, qui ont été opposées l'une à l'autre pour expliquer la pathogénie de la maladie

d'Addison, contiennent chacune une part de vérité ; mais elles ont le tort d'être trop exclusives. Dans les cas d'absence ou d'intégrité des capsules, on ne peut invoquer que la théorie nerveuse ; cependant la clinique et l'expérimentation démontrent que la destruction pathologique ou expérimentale des capsules agit, non seulement par la dégénérescence ascendante et secondaire du grand sympathique et de ses ganglions, mais encore par l'insuffisance capsulaire. Cette suppression des fonctions des capsules favorise la rétention, dans le sang, dans les viscères et les muscles, de produits toxiques qui paraissent jouer un certain rôle, soit dans la formation du pigment dans le sang, soit dans la production et l'augmentation de l'asthénie ».

CONCLUSIONS

I. — Il existe une forme fruste de la maladie d'Addison, caractérisée par des plaques pigmentaires sur la muqueuse buccale et gingivale et par l'absence ou le peu de développement de mélanodermie.

II. — La lésion que l'on rencontre dans ces cas de maladie d'Addison fruste est une sclérose de la capsule et de la portion corticale. Du reste, M. le professeur Boinet a pu l'obtenir expérimentalement à la suite de cautérisations au nitrate d'argent, à la teinture d'iode, etc., et même par l'injection de tuberculine.

III. — Le traitement par l'opothérapie doit être institué dès que la maladie est bien caractérisée. Il sera nécessaire de surveiller le malade de façon à cesser ce traitement dès qu'apparaîtront les premiers symptômes d'intolérance (douleurs épigastriques et lombaires, vomissements).

IV. — Les lésions qui se présentent le plus souvent à l'autopsie d'un addisonien sont des lésions tuberculeuses de la substance médullaire et plus fréquemment de la substance corticale.

Cette tuberculose des capsules est généralement secondaire.

V. — Les théories nerveuse et capsulaire renferment chacune une part de vérité. Nous croyons cependant que l'insuffisance capsulaire est la cause première et capitale de toute maladie d'Addison.

BIBLIOGRAPHIE

Abelous, Charrin et Langlois. — Arch. physiol., 1892, p. 721 à 724.

Alezais et Arnaud. — Rev. de Médecine, 10 avril 1891.

Auvray. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1893, p. 489 à 493.

Baumel. — Montpellier-Médical, 1889, p. 101-153.

Béclère. — Opothérapie dans la maladie d'Addison.

Berbez. — Bull. Soc. Anat., 1886, p. 104-108.

Berdach. — Effets de la destruction des capsules surrénales.

L. Bernard et Sergent. — Compt. rend. Soc. Biolog. Paris, 1898, p. 1188-1190.

Rochefontaine. — Compt. rend. Acad. Sc., 1880, p. 828.

Boinet. — Semaine Médicale, 1895, p. 361.

— Congrès de Médecine de Bordeaux, 1895.

— Soc. Biolog., 27 avril 1895.

— Marseille-Médical, 1895.

— Gazette des Hôpitaux, 1896, p. 447-449.

— Marseille-Médical, 1896.

— Rev. Médecine, 1897, p. 136-143.

— Compt. rend. Soc. Biolog., 1897.

— Congrès de Médecine de Lyon, 1894.

Bramwel. — Brit. Med. J., 2 janvier 1897.

Carpentier. — Soc. Anat. path. de Bruxelles, 1897, p. 189-201.

Castaigne. — Soc. Anat. Paris, 11 juin 1897.

Caussade. — Union Médicale, 1895, p. 301-306.

Chauffard. — Semaine Médicale, 1894, p. 74.

Chevandier. — Annal. Soc. Médec. de Lyon.

Dantz. — Ann. Soc. d'Anat. Patholog. de Bruxelles, 1877, p. 164.

Dauchez. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1864, p. 245.

Dezirot. — Thèse Paris, 1898.

Duclos. — Tours, 1863.
Dufour. — Thèse Paris, 1893-94.
Duguet. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1864, p. 245.
Dupaigne. — Thèse Paris, 1895-96.
Fabre. — Paris, 1881.
Faure. — Thèse Paris, 1897-98.
Fleiner. — Rev. Sc. Médic., 1892.
Gilbert et Grenet. — J. des praticiens, 14 Mai 1898.
Gioffredi et Zinno. — Contribution à la pathologie de la maladie d'Addison.
Goelhals. — Thèse Lille, 1884.
Gouget. — Soc. Anat. Paris, 31 Juillet 1897.
Guay. — Thèse Paris, 1893.
Hadra. — 26e Congrès de Chirur. Berlin.
Hayem et Lesage. — Bull. Soc. Hôpitaux, 1891.
Hayem. — Trib. médic., 1898.
Hemet. — Thèse Paris, 1897-98.
Huot. — Origine des capsules surrénales.
Ihler. — Thèse Paris, 1895-96.
Jaccoud. — L'Abeille médicale, 10 Décembre 1896.
Jardet. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1884.
Lancereaux. — 1890.
Langlois. — Presse médicale, 19 Septembre 1896.
Lanoaille et Lachèse. — Gazette Hebd. médecine, 1883.
Lasègue. — Arch. Génér. Médecine, 1881.
Lefèvre. — Thèse Paris, 1890.
Lyon (Gaston). — Rev. thérap. médic-chirur., 1895.
Mahé. — Thèse Paris, 1894.
Maurange. — Gazette heb., 1898.
Merigot et Treigny. — Rev. Générale de cliniq. et de thérap. 1895.
Mouton. — Echo médical du Nord. Lille, 1898.
Murelli. — Lancet, 1er février 1896.
Perigord. — Limousin médical, 1895.
Petit. — Recherches sur les capsules surrénales, 1897.
Plicque. — Presse Médicale. Paris, 1889.
Poirier. — Thèse Paris, 1880.
Potain. — Gazette Hôpit., 1881.
Raymond. — Arch. physiolog., 1892.

Renaut. — Arch. physiolog., 1881.
Robin. — Thèse Paris, 1897-98.
Roux et Drivon. — Mém. Soc. Sc. Méd. Lyon, 1893-94
Saitta. — Riv. clin. e terap. Napoli, 1885.
Schiehlé. — Thèse Strasbourg, 1867.
Semmola. — Congrès de Londres, 1881.
Spirakoff. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1890.
Stilling. — Rev. Médec. Paris, 1890.
Supino. — Morgagni, Milano, 1893.
Talamon. — Progrès médical, Paris, 1880.
Tissier. — Progrès médical, Paris, 1884.
Vaquez. — Bull. Soc. Anat. Paris, 1898.
Vergely. — Journal Médec. de Bordeaux, 1883.
Vialleton. — Montpellier-Médical, 1898.
Vince. — Thèse Paris, 1883.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 12 mai 1899.
Le Recteur,
BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 12 mai 1899.
Le Doyen :
L. VIALLETON.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !